ChinaXiv合作期刊

心理科学进展 2019, Vol. 27, No. 3, 522–532
Advances in Psychological Science DOI: 10.3724/SP.J.1042.2019.00522

认知行为治疗的生物学机制*

高 见 王鹏翀 李占江

(首都医科大学附属北京安定医院/临床心理学系，国家精神心理疾病临床医学研究中心，
北京市精神疾病诊断与治疗重点实验室，北京 100088)

摘 要 现阶段认知行为治疗的生物学机制尚不明确。本文将从脑功能、神经电生理、神经内分泌与免疫以及遗传与表观遗传这四个方面对认知行为治疗的生物学机制进行讨论，综合心理、生理和遗传三方面的结果，从微观、中间和宏观多层面提出了认知行为治疗生物学机制的整合模型。并进一步对目前研究的局限性进行了讨论，为未来探究认知行为治疗的生物学机制提供了新的方向。

关键词 认知行为治疗；事件相关电位；神经内分泌；促炎细胞因子；表观遗传

分类号 B845; R395

chinaXiv:202303.09295v1

认知行为治疗(Cognitive Behavioral Therapy, CBT)是目前临床上应用最多且疗效明确的一种整合的心理治疗，有研究显示 CBT 可以在某些精神障碍的治疗上取得与药物相同甚至有超过药物的治疗效果(Helen & David, 2015; Prazeres, Souza, & Fontenelle, 2007)，其复发率也要低于药物治疗(张晓，2015)。CBT 的疗效虽有充分的循证依据，但在实际的临床应用中仍有少部分患者对CBT反应不敏感，症状改善不佳。目前，CBT 的治疗效果多通过量表来进行评估，但量表结果的主观性限制了对 CBT 生物学机制的理解。相比量表评估结果，生物学标志物更具客观性，有助于进一步阐释 CBT 的生物机制。伴随着神经影像学、神经电生理、神经内分泌与免疫、遗传基因学等学科领域的发展，更多的研究者开始聚焦于 CBT 疗效相关的生物学标志物，从多角度探索 CBT 的生物学机制，为 CBT 的疗效评估提供了更加开阔的视野，也为发展 CBT 的临床应用奠定了研究基础。

1 CBT 与脑功能的改变

神经影像技术能有效反映个体脑功能的改变。随着近年来神经影像学技术的蓬勃发展，有关CBT与脑功能改变的实证研究较为活跃且主要集中在焦虑障碍、强迫障碍、抑郁障碍等相关精神障碍的脑功能研究。为了以更全面的角度探讨 CBT 在不同精神疾患中的神经生物学机制，本文通过对以往研究的总结和梳理，将分别从焦虑障碍、强迫障碍、抑郁障碍对 CBT 所产生的脑功能改变进行讨论。

1.1 焦虑障碍的脑功能变化

既往焦虑障碍的脑神经机制研究中，均显示焦虑症状的产生与异常的恐惧性条件化学习通路有关(Etkin & Mager, 2007; Lissek & Rabin, 2010; Shin & Liberzon, 2010)。恐惧性条件化的神经结构基础主要是由丘脑、杏仁核、海马、脑岛、前扣带回以及内外侧前额皮质等相关脑区所构成，也被称为“恐惧相关脑网络” (Sehlmeyer et al., 2009)。基于以往实证性的研究结果显示 CBT 能有效地改善焦虑障碍患者的临床症状(Kaczkurkin & Foa, 2015)。同时也有研究提示 CBT 通过改变相关脑区的激活程度以及相关脑区之间的功能连接从而在恐惧的形成及消退过程中起调节作用，使得焦虑障碍患者的焦虑症状得到减轻(Linden, 2006; Blechert et al., 2015)。2013 年的一项研究中，研究人员利用功能性磁共振成像技术(fMRI, functional magnetic resonance imaging)采集了 42 名惊恐障碍伴场所恐惧症(panic disorder with

收稿日期：2017-12-13
* 国家自然科学基金面上项目(81271493)；首都卫生发展科研专项项目(首发 2016-1-2121)。
通信作者：李占江, E-mail: lizhj8@ccmu.edu.cn

ChinaXiv合作期刊

agoraphobia, PD/AG)患者在进行恐惧性条件化任务范式时的影像数据, 结果显示经 CBT 治疗后, 杏仁核、脑岛、前扣带回及内侧前额叶的激活均有所下调, 其中左额叶下回(inferior frontal gyrus, IFG)的激活下降程度又与PD/AG患者的症状缓解有关。除此之外, 研究人员还发现在 PD/AG 患者中, IFG 与"恐惧相关脑网络"中其他脑区(杏仁核、前扣带回、海马)之间的功能连接强度要显著高于正常对照。研究认为"恐惧相关脑网络"的异常使患者出现了异常的恐惧焦虑情绪, CBT 可以通过调节 IFG 的激活程度, 进而调节"恐惧相关脑网络"的异常, 最终改善患者的焦虑情绪(Kircher et al., 2013)。另一篇相关研究也发现 CBT 可以通过调节"恐惧相关脑网络"从而改善 PD 患者的症状, 实验结果显示CBT可以下调在基线水平激活异常升高的右侧海马及前扣带回皮质, 根据 PD 患者在 CBT 治疗后汉密尔顿焦虑量表分数下降情况, 将患者分成了治疗反应显著组(分数下降>50%)及治疗反应不显著组(分数下降<50%), 结果发现, 治疗反应显著组其右侧海马部位在处理突发外界刺激时激活增强, 而治疗不显著组其前扣带回前膝部、杏仁核、海马等部位则在安全信号刺激下显示激活增强, 进一步对两组被试进行脑功能连接分析, 发现治疗不显著组中前扣带回膝部与杏仁核之间的偶联呈正向连接, 而治疗显著组则呈负向连接。实验结论认为 CBT 不但可以通过调节"恐惧相关脑网络"中脑区的激活程度来改善患者的焦虑症状, 并且基线期的脑区功能连接水平还可预测 CBT 的疗效(Lueken et al., 2013)。

杏仁核在"恐惧相关脑网络"中有非常重要的作用, 属于该网络中的核心节点位置。杏仁核主要参与了恐惧性条件化的建立、恐惧信息的表达以及恐惧性事件信息的存贮过程(郑佳威, 吴玺宏, 李量, 2007)。此外在焦虑障碍患者中, 杏仁核也常常呈现过度激活的状态, 其与"恐惧相关脑网络"中其他脑区的连接往往也会出现异常的改变(Etkin & Mager, 2007)。因此在治疗焦虑障碍的过程中, 杏仁核或许可以作为 CBT 调节"恐惧相关脑网络"的核心靶点位置。这一假设在广泛性焦虑障碍(generalized anxiety disorder, GAD)患者中得到了验证, 研究人员发现 CBT 可以增加腹外侧前额叶皮质的反应并有助于改善由杏仁核过度激活所导致的高焦虑状态(Maslowsky et al., 2010)。此外, CBT 还可以减弱 GAD 患者杏仁核及前扣带皮层区域在恐惧条件刺激下的激活程度(Fonzo et al., 2014)。同样还有研究发现, 利用网络 CBT 对社交焦虑障碍患者(social anxiety disorder, SAD)进行治疗, 网络 CBT 同样可以减弱患者左侧杏仁核部位的异常激活, 采用多重回归方法探讨网络 CBT 治疗后 SAD 患者的脑功能连接情况, 结果发现患者内侧眶额叶皮质的激活增强与左侧杏仁核部位的激活降低具有很强的相关性(Månsson et al., 2013)。以往研究证实内侧眶额叶皮质与杏仁核之间本身存在着大量的投射连接(Ghashghaei, Hilgetag, & Barbas, 2007), 这些连接与恐惧的消退过程密切相关(Milad et al., 2007)。近年利用静息态功能磁共振成像(restingstate, rs-fMRI)技术对 CBT 治疗焦虑障碍患者的研究结果显示, CBT 可以改变患者脑内杏仁核与前额叶皮质之间的功能连接(Klumpp, Keutmann, Fitzgerald, Shankman, & Phan, 2014; Yuan et al., 2016)。综合以上任务态 fMRI 以及静息态 fMRI 的结果, CBT 对焦虑障碍的神经调节机制主要体现在以杏仁核为中心的"恐惧相关脑网络"。

1.2　强迫障碍的脑功能变化

强迫障碍(Obsessive-Compulsive Disorder, OCD)中 CSTC (cortico-striatal-thalamic-cortical circuits)环路异常是目前普遍公认的强迫障碍病理神经机制。该环路主要包括眶额叶皮质、纹状体、丘脑、前扣带回皮质等相关重要脑区。CBT 对 OCD 的治疗有效率可高达 58%~76% (Prazeres et al., 2007), 最新的研究显示 CBT 对 OCD 的脑功能改变主要体现在对 CSTC 环路内各个脑区之间的功能连接调节上(Moody et al., 2017)。以往研究发现 OCD 患者在进行个体化的暴露任务时, 前扣带回和眶额叶皮质均被高度激活。经 CBT 治疗后伴随症状的缓解, 前扣带回和左眶额叶皮质的激活也随之降低(Morgieve et al., 2014)。此外我们利用静息态 fMRI 技术发现 CBT 可以显著降低左侧背外侧前额叶皮质的度中心性(degree centrality, DC), 同时也可以下调基线水平左侧背外侧前额叶皮质与右侧眶额叶皮质之间异常升高的功能连接(Li et al., 2018)。Joseph O'Neil 等人还利用磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)技术发现 CBT 可以下调青少年 OCD 患者左侧前扣带回膝部中 tNAA (N-acetyl-aspartate + Nacetyl-aspartyl-

chinaXiv:202303.09295v1

ChinaXiv合作期刊

glutamate)的浓度以及前扣带回膝部的谷氨酸水平(O'Neill et al., 2013) (O'Neill et al., 2017)。而在成年 OCD 患者中, CBT 后患者右侧前扣带回膝部中的 tNAA 较基线水平有显著地提高, 同时中央前扣带回皮质区域的谷氨酸-谷氨酰胺的水平则被明显下调(O'Neill et al., 2012)。因此综合多种技术对 CBT 治疗 OCD 患者脑功能改变的研究结果, CBT 可以对 OCD 患者异常的 CSTC 环路进行调节, 而前扣带回皮质则可能是 CBT 调节整个环路的中心靶点。当然, 也有研究提示 CBT 不仅仅只针对于传统的 CSTC 环路, 可能对环路外的脑区也有调节作用, 例如 CBT 可以增加小脑与尾状核以及小脑与背外侧及腹外侧前额叶皮质之间的功能连接强度, 而这种功能连接的增强可以增加患者对强迫行为的抵抗力(Moody et al., 2017)。

1.3 抑郁障碍的脑功能异常

根据贝克的认知理论, 抑郁障碍患者经常对自我怀有消极的想法(Beck, 2008)以及自我参照的偏差, 其中包括负性的沉思及不良的自我参照(Nolen-hoeksema, Wisco, & Lyubomirsky, 2008)。而自我参照加工过程的神经基础主要由内侧前额叶皮层(MPFC), 前扣带(ACC)以及杏仁核等相关脑区构成(Zhou & Hu, 2014)。研究显示 CBT 可以减弱杏仁核对负性刺激的激活程度, 并且在基线水平背侧 ACC 的激活程度与抑郁患者对 CBT 的治疗反应具有相关性(Fu et al., 2008)。另一篇有关 CBT 治疗抑郁障碍的 fMRI 研究结果也显示抑郁患者在面对正性刺激时内侧前额叶皮质的激活增强(Ritchey, Dolcos, Eddington, Strauman, & Cabeza, 2011)。同样, 有研究结果显示经 CBT 治疗后, 抑郁患者 MPFC 及 vACC 等部位在面对正性刺激时, 其激活增强, 而面对负性刺激时, 激活下降(Yoshimura et al., 2014)。上述的研究结果提示 CBT 对抑郁障碍的脑功能改变主要体现在内侧前额叶皮质, 以及对自我参照加工过程的神经环路进行调节。此外还有研究表明 CBT 也能够降低抑郁患者前扣带回-海马复合体的活性, 影响自下而上的情绪处理过程 (Fu et al., 2008; Ritchey et al., 2011)。

综上, CBT 对焦虑障碍、强迫障碍、抑郁障碍患者的脑功能改变主要体现在对各个疾病异常的神经环路的调节, 并得到了最多的科研证据加以佐证。

2 CBT 与神经电生理的改变

事件相关电位(event-related potentials, ERP)是一种特殊的脑诱发电位, 通过有意地赋予刺激以特殊的心理意义, 它反映了认知过程中大脑的神经电生理的变化。目前研究人员多利用面部表情图片对患有焦虑障碍的患者进行任务刺激,研究情绪的唤起以及个体的情绪调节过程, 此外还可以通过检测个体在面对外界刺激时, 大脑相关皮层部位的唤起程度来评估 CBT 治疗前后的变化。

Hum 等首次选取患有焦虑障碍的儿童作为研究对象, 通过 Go/No-go 任务, 采用包含面部表情的图片作为刺激源。经过 12 周的 CBT 治疗后, 有 11 名治疗有效的患者和 13 名治疗无效的患者。通过分析 ERP 中 P1 和 N2 两个成分。结果显示治疗有效的患者其 N2 成分在 CBT 治疗后显著升高(Hum, Manassis, & Lewis, 2013)。在随后的研究报道中, ERP 中的晚正成分(the late positive potential, LPP)成为研究人员关注的兴趣点, LPP 在刺激后约 300 ms 时出现, LPP 振幅的大小可以作为整个情绪图片呈现过程甚至图片消失后注意活动的客观指标, 与中性图片相比, 情绪图片的 LPP 振幅大, 这一现象可持续 1000 ms (刘艳丽, 许远理, 2012)。最新的研究结果显示, 在面对厌恶图片或愤怒图片时, 焦虑障碍患者 ERP 中 LPP 成分增强越明显, CBT 的治疗效果也越好(Bunford et al., 2017; Stange et al., 2017)。同年, Burkhouse 等将 ERP 中的奖赏正波(the reward positivity, Rewp)成分作为对 CBT 治疗抑郁、焦虑以及两者共病患者疗效的神经电生理指标, 探讨 CBT 的生物学机制。Rewp 是 ERP 中能够反映被试在接受奖赏刺激时脑部进行积极反馈这一过程的电信号, 体现个体在处理奖励机制时的差异性(Proudfit, 2015; Proudfit, Bress, Foti, Kujawa, & Klein, 2015)。研究记录了 52 名患有抑郁、焦虑及共病的三组病人在进行猜测数字获取货币奖励任务时 Rewp 的情况, 结果显示经过 CBT 治疗后, 基线水平 Rewp 波幅较小的患者对 CBT 治疗的收益性更大。另一结果显示 Rewp 波幅小的病人在 CBT 治疗后其抑郁症状相比焦虑症状缓解程度更大(Burkhouse et al., 2016)。

目前, CBT 与大脑神经电生理变化的研究处于起步阶段, 从文献的发表时间以及数量来看都

chinaXiv:202303.09295v1

ChinaXiv合作期刊

属于近 3 年来且较为分散的研究。但利用 ERP 的成分来解释 CBT 的疗效仍具有一定的生理意义, 特别是 LPP 成分, 作为情绪刺激后的客观指标, CBT 可以改变 LPP 的振幅, LPP 振幅增加明显预示着 CBT 治疗效果的良好。此外 P1、N1、Rewp 等 ERP 成分都从不同方面解释了 CBT 对焦虑障碍患者的疗效, 对未来研究 CBT 与大脑神经电生理的改变提供了很好的研究基础。

3 CBT 与神经内分泌及免疫

3.1 神经内分泌

研究发现, 神经内分泌的功能失调参与了精神疾病的病理生理机制, 例如在抑郁障碍患者中下丘脑–垂体–甲状腺轴(HPT)的功能失调, 表现出促甲状腺激素(TSH)对促甲状腺激素释放激素(TRH)的反馈不敏感(Fraser et al., 2004)。而 CBT 改善抑郁症状的同时, 还可以调节神经内分泌的功能, 可出现血浆 T4 和游离 T4 水平的明显降低(Thase et al., 1996)。相关研究也发现惊恐障碍患者一些临床症状与下丘脑–垂体–肾上腺轴(HPA)的功能异常相关(闵文蛟 等, 2017)。Ableson 等发表的两篇研究证实认知干预可以显著降低惊恐障碍患者促肾上腺皮质激素(ACTH)以及皮质醇的浓度, 并调节 HPA 轴的功能异常(Abelson, Khan, Liberzon, Erickson, & Young, 2008; Abelson, Liberzon, Young, & Khan, 2005)。

3.2 免疫促炎因子

近 10 年来, 越来越多的研究显示免疫因素在精神疾病的发生发展中起到了至关重要的作用, 荟萃分析结果显示, 在抑郁患者中促炎细胞因子白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)以及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)的浓度显著高于正常对照(Dowlati et al., 2010; Liu, Ho, & Mak, 2012)。而 CBT 在改善抑郁患者临床症状的同时, 患者血清内 IL-6 的水平同时也下降, 这提示 CBT 可以调节患者外周血内促炎细胞因子水平(Gazal et al., 2013)。也有研究同样发现经过 CBT 治疗后, MDD 患者血清中 IL-6 和 TNF-α 等促炎细胞因子的表达明显下调, 患者抑郁症状也得到了明显的改善(Moreira et al., 2015)。除了抑郁障碍外, 在其他精神疾病中也有 CBT 改变患者体内促炎细胞因子水平的研究报道, 如在成人慢性疼痛的研究中, CBT 可以降低患者血液内 TNF-α 的浓度水平。并且还发现经过 CBT 治疗后, 初始促炎细胞因子浓度高的患者较浓度低的患者症状缓解程度更小, 心理治疗过程中遇到的阻抗更大, 对自己健康水平的质量评估也更低(Lasselin et al., 2016)。

综上, 通过对 CBT 与神经内分泌及促炎细胞因子的讨论, 为探究 CBT 的生物学机制提供了新的研究方向, CBT 的疗效可能是通过调节患者紊乱的神经内分泌功能以及下调促炎细胞因子的水平来发挥作用。

4 CBT 与遗传及表观遗传

4.1 mRNA

近些年来, 研究人员通过检测精神疾病患者外周血内特定基因 mRNA 的水平, 探索该基因在精神疾病中表达及功能上的改变, 进而从遗传学的角度加深对精神疾病病理机制的理解。CBT 在改善精神疾病症状的同时, 是否可以影响与精神疾病密切相关的某些特定基因 mRNA 的表达成为当下的研究热点。相关研究显示 FKBP5 (FK506 binding protein)基因在创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)的病理生理机制中具有重要的作用, 在小鼠模型中 FKBP5 基因 mRNA 水平的上调可以降低急性应激后小鼠外周血内皮质醇的水平(Touma et al., 2011)。而 PTSD 患者经 CBT 后, CBT 可以增加患者外周血内 FKBP5 基因 mRNA 的表达(Levy-Gigi, Szabó, Kelemen, & Kéri, 2013; Szabó, Kelemen, & Kéri, 2014)。同样在 CBT 对 MDD 的治疗中, CBT 可以下调患者基线期外周血内异常升高的 TLR-4 基因 mRNA 以及 NF-κβ 基因 mRNA 的水平(Kéri, Szabó, & Kelemen, 2014)。而 TLR-4 基因以及 NF-κβ 基因均可以介导体内促炎细胞因子的产生, 引起细胞的氧化应激损伤(Feng, Xia, Garcia, Hwang, & Wilson, 1995; G á rate et al., 2013)。可见 CBT 在治疗精神疾病的过程中, 还可以在遗传层面上调控基因 mRNA 的水平进而影响基因的表达与功能。

4.2 基因甲基化

此外, 还有研究学者认为基因表观遗传学的改变特别是基因的甲基化是连接个体基因水平与 CBT 治疗效果差异性的桥梁, 即 CBT 可以通过 DNA 的甲基化在基因转录过程对某些特定基因的表达进行调控。通过检索相关文献发现, 目前国内外的相关报道较少, 主要围绕与 5-羟色胺以

chinaXiv:202303.09295v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.09295v1

及单胺类神经递质有关的基因。2014 年 Roberts 等人首先通过实验报道 5-羟色胺转运体(srotonin transporter, SERT)启动子区域可以受到 DNA 甲基化的修饰作用，而 SERT 的甲基化水平与外界环境和负性生活事件均有联系(van IJzendoorn, Caspers, Bakermans-Kranenburg, Beach, & Philibert, 2010)，通过检测 116 名儿童焦虑障碍患者经 CBT 治疗前后 SERT 启动子区域的甲基化水平，结果发现 CBT 治疗效果佳的患者甲基化水平升高，而对 CBT 治疗效果不明显的患者甲基化水平下降(Roberts et al., 2014)。2016 年 Ziegler 等人发表了 CBT 治疗 PD 患者与单胺氧化酶 A 基因(MAOA)甲基化水平变化的相关报道。在实验中被试进行了 6 次 CBT 治疗，结果显示，CBT 治疗效果良好的患者其 MAOA 基因的甲基化水平上升，而治疗效果不佳的患者其 MAOA 甲基化水平进一步下降，研究还发现患者治疗前 MAOA 基因的甲基化水平可以作为一种潜在的新兴的具有表观遗传特性的生物学指标来体现CBT疗效差异的一种方法，MAOA 基因的低甲基化水平被认为是患 PD 高风险的生物学指标，低甲基化水平往往意味着 CBT 的治疗效果不佳(Ziegler et al., 2016)。

5 CBT 生物学的整合机制

从上述的研究证据可见CBT在治疗的过程中不但在心理层面上修正了患者适应不良的观念、态度和行为，更有其内在的生物学基础，主要体现在生理及遗传两个层面。首先在遗传层面，CBT 可以影响某些特定基因 mRNA 的水平，进而调控基因的表达与功能，同时 CBT 还可以影响基因表观遗传的变化，调控基因的甲基化水平。这也提示CBT的生物学效应早在基因转录过程就已经开始了。其次是生理层面主要涉及脑功能、神经电生理以及神经内分泌与免疫，其中脑功能的改变具有最多的研究证据。在焦虑障碍的治疗中，CBT 主要针对“恐惧相关脑网络”进行调节，而杏仁核则作为 CBT 调节该神经通路中的核心靶点位置。相关研究显示杏仁核参与了恐惧的形成和消退这一过程，CBT 对焦虑障碍的治疗则主要依据操作条件反射原理，采用暴露技术使焦虑障碍患者对恐惧的情景和记忆习惯化，减少过度的焦虑反应(Milad & Quirk, 2012)。同样 CBT 治疗 OCD 的神经机制也是通过对目前公认的 OCD 病理神经基础 CSTC 环路进行调节，其中前扣带回皮层(ACC)则作为 CBT 对该通路调节的中心靶点位置。在 OCD 患者中 ACC 存在着过度激活，而它参与了错误监测以及注意网络调控等神经心理过程(Endrass et al., 2008)，因此前扣带回皮质部位的功能紊乱可以使患者持续地感觉到自己的错误或行为未执行完成，进而不停地进行检查校正，同时也会引起非特异性焦虑的情绪(曾敏怡，卢宁，2017)。而 CBT 则正是通过下调前扣带回皮质的异常激活以及调节其与 CSTC 环路中其他脑区的功能连接，特别是前扣带回皮质与前额叶皮质区域之间的功能连接来起到治疗效果。最后在抑郁障碍中，研究人员发现抑郁患者在对事件进行因果归因时常表现出自利偏向的减少(Seidel et al., 2012)，同时还会经常思考自己以及自己的情绪，试图发现其中原因(Zhao, Luo, Li, & Kendrick, 2013)，而这些都是由于抑郁患者自我参照加工过程的异常所导致的，其神经机制主要体现在 ACC 及 MPFC 脑区的异常激活(周敏，胡治国，2014)。而本文在抑郁障碍的论述中提出CBT可能就是通过调节 MPFC 及 ACC 的异常激活，进而影响抑郁患者的自我参照加工过程产生治疗效果。可以看出CBT对脑功能的影响主要体现在对异常神经环路的调节上，通过对环路中核心靶点像杏仁核、前扣带回等区域的调节，进而扩展到对整个环路进行调节。而在神经电生理方面，虽然相关研究较少，但仍取得了一些一致的结果。例如焦虑障碍患者在面对情绪图片刺激时，CBT 治疗可以增加 LPP 的振幅，而 LPP 成分反映的是大脑相关情绪调控系统的活动，这意味着 CBT 可能是通过调整患者的情绪调控系统来产生治疗效果(Bunford et al., 2017; Stange et al., 2017)。同时其他研究也指出 N2 成分反映了认知控制这一过程，可以作为大脑内侧前额叶皮质激活增加的指标，提示 CBT 可能通过提高患者的认知控制从而获得良好的治疗效果(Hum et al., 2013)。最后，在神经内分泌及免疫中，CBT 主要是通过调节异常的神经内分泌功能，降低患者外周血内促炎细胞因子的浓度，达到改善患者症状的目的(Kéri et al., 2014; Moreira et al., 2015)。

综合心理、生理以及遗传层面的研究结果，我们认为 CBT 的生物学机制是从微观、中间和宏观多层面展开的多学科交叉的整合，属于“基因–

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.09295v1

蛋白分子−脑−行为−环境”框架下的作用机制，通过实证研究展现个体心理的转变与环境之间的互动关系，符合生态心理学的研究模式(易芳，俞宏辉，2008)。在心理层面上，贝克认为，认知与行为、认知与情绪以及情绪与行为之间可以构成一个相互影响，相互加强的三角环路，而 CBT 在心理层面的效用就是打破功能失调性认知，适应不良性行为以及负性情绪这三者相互作用的恶性循环(Beck, 2013)。在以往的研究中，心理层面与生理层面存在着密切的联系，且主要体现在神经、内分泌以及免疫系统中，这三个系统之间不仅存在着大的回路，而且彼此之间还进行着直接的双向交流，与精神障碍的发病机制密切相关(胡格，穆祥，段慧琴，杨佐君，高立云，2003；徐丽丽，张兰，马秀云，朱秀杰，朱菊红，2016)。在神经系统中，神经递质与情绪有着密切的联系(詹光杰，奚耕思，2006)，并且在神经递质的合成储存、释放以及降解过程中，任何一个环节受到干扰而发生功能改变，均可导致脑功能以及行为的异常。神经内分泌系统与个体的认知功能(王洪明，孙学礼，胡峻梅，姚静，2013)和情绪也存在着相关性，个体的负面情绪可以引起神经内分泌系统的变化，而正面情绪则可以明显消除负面情绪所带来的作用(杨宏宇，林文娟，2005)。在免疫系统中，促炎细胞因子水平的上升与患者的心理压力和负性情绪相关，中枢系统内的免疫细胞则对脑功能和行为也具有调节作用(张帆，雍武，邵枫，王玮文，2014; Hänsel, Hong, Cámara, & von Känel, 2010)。因此脑功能行为的改变有其内在的神经生化基础，近些年利用 fMRI 技术反映脑区及脑区之间的功能活动成为当下的研究热点，且 CBT 与脑功能改变的循证依据也是最多的。大量研究提示 CBT 可以在不同的精神疾病中对不同的神经环路进行调节，进而改善患者的神经−心理功能，缓解其症状，而这种神经−心理功能的变化则可以由 ERP 的成分来进行反映(Abramovitch & Cooperman, 2015)。综上结果可见 CBT 可以在患者的心理层面通过调整歪曲信念，矫正不良行为，改善负性情绪进而影响患者生理层面的各项功能。

同时多项跟踪研究的结果发现 CBT 对多种精神障碍的治疗具有长期疗效(DiMauro, Domingues, Fernandez, & Tolin, 2013; Rosner, Bartl, Pfoh, Kotoucova, & Hagl, 2015)，可见 CBT 对患者的改变不仅限于治疗期间，也在患者治疗结束后的日常生活环境中得到延续。这或许可以从遗传层面对其进行解释，因为 CBT 通过改变患者的认知，使患者在面临生活事件时的认知评价发生了改变，进而改善自身的情绪和行为，并从之前消极的应对模式转化为积极的应对模式，使得患者可以更好地适应当下所处的外界环境。以往研究认为表观遗传因素的改变可以反映出个体遗传基础与环境暴露因素之间的相互作用关系，为个体适应外部环境而改变认知、情绪以及行为特质提供生物学层面的解释(Landecker & Panofsky, 2013; Meloni, 2014)。其中基因的甲基化更与精神疾病患者的负性认知有关(Simons, Man, Beach, Cutrona, & Philibert, 2017)，也与精神疾病的发病机制有关(李蕊，陈珍珠，沈彦婷，田飞，葛芹玉，2016)。可见 CBT 的生物学机制还可以体现在个体的遗传层面上，经 CBT 治疗后的个体在与环境长期的互动中，逐渐摆脱之前不良的应对模式，使其对环境的适应性增强，从而影响了基因的甲基化水平，使得特定基因的表达发生了改变，又对基因 mRNA 的水平进行了调控，最终影响了神经内分泌系统激素的分泌，促炎细胞因子的生成以及脑内神经递质的水平，使遗传层面又与生理层面建立起直接的联系(Walters et al., 2013; Xu, Qin, Liu, Jiang, & Yu, 2016)。因此在精神疾病的研究中通过评估基因和脑功能或形态学的关系来解释神经生物学上的差异，可以搭建起基因−蛋白分子−脑−认知行为之间的桥梁。综上，CBT 的生物学机制体现在个体的多个层面，当个体运用 CBT 的理念和技术去适应其所处的环境时其内在的生物学指标也发生了改变，这共同构成了一个完整的彼此相互作用的整合机制模型(图 1)。

6　存在的问题与未来方向

从目前的研究结果来看依然还存在一些问题，首先通过神经影像学技术研究精神疾病的发生发展与脑功能改变之间的关系，可以为探究 CBT 的生物学机制提供一个可以解释的神经解剖学基础。但目前有关精神疾病的神经影像学结果还不足以明确完整地解释整个精神疾病的发生发展过程，还有很多其他相关的脑区的变化与 CBT 的治疗有关，因此这种神经解剖学基础还有待未来进一步的探索。其次在实验设计上，现有的研究中

ChinaXiv合作期刊

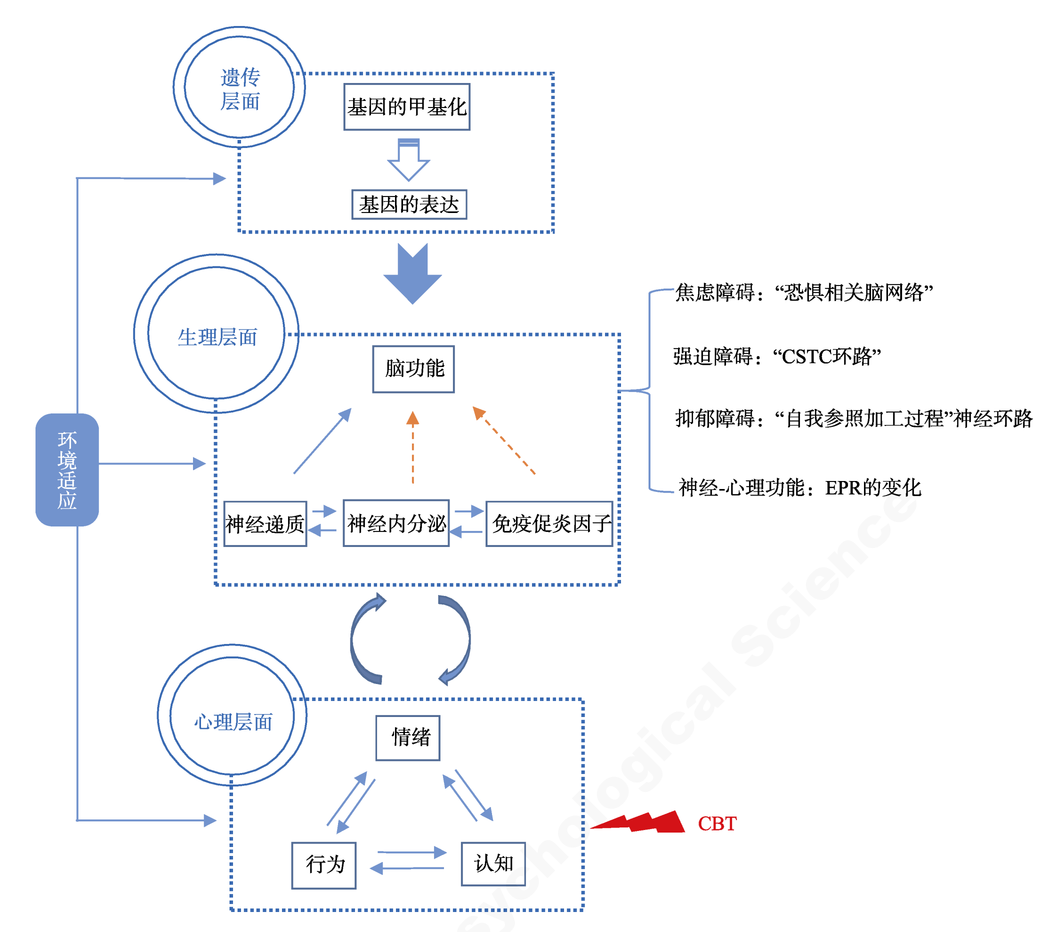


图 1 CBT 生物学整合机制模型

均未设立无干预对照组，因此 CBT 所产生的治疗效果包括生物学上的改变是与 CBT 本身有关还是由于疾病本身的发展规律所致，也有待证实。而且目前的研究中被试的样本量都较小，未来仍需要加大样本量来进行结果的重复与验证。最后在方法学上，仍需要进一步优化后期数据的处理方法以及对结果的校正，保证实验结果的真实性与可靠性。

目前多数研究仍处于对现象层面的讨论，如何更好地解释目前发现的现象以及挖掘深层的含义是未来的研究重点。首先 CBT 的生物学机制是多维度、多层面的，不能通过单一层面来完整体现，因此未来的研究应结合多方面的结果来共同揭示 CBT 的生物学机制。例如在探讨 CBT 可以调控 PTSD 患者外周血中 FKBP5 基因 mRNA 的表达时，研究人员还结合了神经影像学技术以及神经心理量表的评估，结果发现 CBT 可以上调 FKBP5 基因 mRNA 的表达并与患者海马体积的增加以及记忆的功能改善具有相关性(Levy-Gigi et al., 2013; Szabo et al., 2014)。其次是探究不同 CBT 治疗阶段生物学指标的变化情况，例如在 CBT 治疗的中期、末期以及后期的随访阶段，各生物学指标是如何变化的，体现了何种生物学机制，有待未来更细致的实验设计。最后是有关预测 CBT 治疗疗效的生物学标志物的研究，如何利用生物学指标来预测个体是否适合 CBT 治疗，并且如何体现 CBT 的疗效，也需要进一步的探讨。相信随着 CBT 相关的生物学机制研究还会在未来继续被探讨，这将极大地推动 CBT 在未来的发展与应用。

参考文献

Beck, J. S. (2013). *认知疗法: 基础与应用: 第2版* (张怡, 孙凌, 王辰怡 译). 北京: 中国轻工业出版社.

chinaXiv:202303.09295v1

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.09295v1

胡格, 穆祥, 段慧琴, 杨佐君, 高立云. (2003). 免疫、神经和内分泌系统间的关系. *动物医学进展, 24*(1), 5−7.

刘艳丽, 许远理. (2012). 情绪、情绪调节的 ERPs 晚正成分研究进展. *心理研究, 5*, 14−18.

李蕊, 陈珍珠, 沈彦婷, 田飞, 葛芹玉. (2016). 抑郁症相关基因甲基化的研究进展. *生命的化学,* (2), 219−224.

闵文蛟, 黄雨兰, 汪瑾宇, 邹志礼, 何影, 徐理, 周波. (2017). 惊恐障碍患者临床特征与神经内分泌轴关系的研究. *实用医院临床杂志, 14*(1), 46−48.

王洪明, 孙学礼, 胡峻梅, 姚静. (2013). 健康成人神经心理与神经内分泌功能的相关性研究. *四川医学, 34*(2), 185−187.

徐丽丽, 张兰, 马秀云, 朱秀杰, 朱菊红. (2016). 抑郁症神经内分泌及细胞因子的研究进展. *中国医学创新, 13*(34), 138−141.

杨宏宇, 林文娟. (2005). 正负性情绪的神经内分泌和免疫反应研究进展. *心理科学, 28*(4), 926−928.

易芳, 俞宏辉. (2008). 生态心理学——心理学研究模式的转向. *心理学探新, 28*(1), 16−20.

詹光杰, 奚耕思. (2006). 负性情绪的生物学基础. *现代生物医学进展, 6*(7), 73−75.

张晓. (2015). 认知行为治疗焦虑症的疗效分析. *临床医药文献电子杂志, 2*(16), 3375−3378.

张帆, 雍武, 邵枫, 王玮文. (2014). 中枢肥大细胞在脑功能和行为调节中的作用. *心理科学进展, 22*(10), 1597−1607.

曾敏怡, 卢宁. (2017). 强迫症脑成像研究进展. *华西医学,* (12), 1950−1954.

郑佳威, 吴玺宏, 李量. (2007). 外侧杏仁核在恐惧性条件化学习和记忆中的作用. *生理科学进展, 38*(3), 269−273.

周敏, 胡治国. (2014). 抑郁症患者自我相关加工的 fMRI 研究现状. *中国医学影像技术, 30*(1), 149−152.

Abelson, J. L., Liberzon, I., Young, E. A., & Khan, S. (2005). Cognitive modulation of the endocrine stress response to a pharmacological challenge in normal and panic disorder subjects. *Archives of General Psychiatry*, *62*(6), 668−675.

Abramovitch, A., & Cooperman, A. (2015). The cognitive neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders, 5,* 24−36.

Abelson, J. L., Khan, S., Liberzon, I., Erickson, T. M., & Young, E. A. (2008). Effects of perceived control and cognitive coping on endocrine stress responses to pharmacological activation. *Biological Psychiatry*, *64*(8), 701−707.

Beck, A. T. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *American Journal of Psychiatry, 165*(8), 969−977.

Blechert, J., Wilhelm, F. H., Williams, H., Braams, B. R., Jou, J., & Gross, J. J. (2015). Reappraisal facilitates extinction in healthy and socially anxious individuals. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 46*, 141−150.

Bunford, N., Kujawa, A., Fitzgerald, K. D., Swain, J. E., Hanna, G. L., Koschmann, E., ... Phan, K. L. (2017). Neural reactivity to angry faces predicts treatment response in pediatric anxiety. *Journal of Abnormal Child Psychology, 45*(2), 385−395.

Burkhouse, K. L., Kujawa, A., Kennedy, A. E., Shankman, S. A., Langenecker, S. A., Phan, K. L., & Klumpp, H. (2016). Neural reactivity to reward as a predictor of cognitive behavioral therapy response in anxiety and depression. *Depress Anxiety, 33*(4), 281−288.

DiMauro, J., Domingues, J., Fernandez, G., & Tolin, D. F. (2013). Long-term effectiveness of CBT for anxiety disorders in an adult outpatient clinic sample: a follow-up study. *Behaviour Research and Therapy, 51*(2), 82−86.

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry, 67*(5), 446−457.

Endrass, T., Klawohn, J., Schuster, F., & Kathmann, N. (2008). Overactive performance monitoring in obsessive-compulsive disorder: ERP evidence from correct and erroneous reactions. *Neuropsychologia, 46*(7), 1877−1887.

Etkin, A., Mager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: A meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry, 164*(10), 1476−1488.

Feng, L., Xia, Y., Garcia, G. E., Hwang, D., & Wilson, C. B. (1995). Involvement of reactive oxygen intermediates in cyclooxygenase-2 expression induced by interleukin-1, tumor necrosis factor-alpha, and lipopolysaccharide. *Journal of Clinical Investigation, 95*(4), 1669−1675.

Fraser, S. A., Kroenke, K., Callahan, C. M., Hui, S. L., Williams, J. W., Jr., & Unützer, J. (2004). Low yield of thyroid-stimulating hormone testing in elderly patients with depression. *General Hospital Psychiatry, 26*(4), 302−309.

Fonzo, G. A., Ramsawh, H. J., Flagan, T. M., Sullivan, S. G., Simmons, A. N., Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2014). Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder is associated with attenuation of limbic activation to threat-related facial emotions. *Journal of Affective Disorders, 169*, 76−85.

Fu, C. H. Y., Williams, S. C. R., Cleare, A. J., Scott, J., Mitterschiffthaler, M. T., Walsh, N. D., ... Murray, R. M. (2008). Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biological Psychiatry, 64*(6), 505−512.

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.09295v1

Gazal, M., Souza, L. D., Fucolo, B. A., Wiener, C. D., Silva, R. A., Pinheiro, R. T., ... Kaster, M. P. (2013). The impact of cognitive behavioral therapy on IL-6 levels in unmedicated women experiencing the first episode of depression: A pilot study. *Psychiatry Research, 209*(3), 742−745.

Gárate, I., Garcia-Bueno, B., Madrigal, J. L. M., Caso, J. R., Alou, L., Gomez-Lus, M. L., ... Leza, J. C. (2013). Stress-induced neuroinflammation: Role of the Toll-like receptor-4 pathway. *Biological Psychiatry, 73*(1), 32−43.

Ghashghaei, H. T., Hilgetag, C. C., & Barbas, H. (2007). Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala. *NeuroImage, 34*(3), 905−923.

Hänsel, A., Hong, S., Cámara, R. J., & von Känel, R. (2010). Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 35*(1), 115−121.

Helen, M., & David, K. (2015). The evolution of cognitive-behavioral therapy for psychosis. *Psychology Research & Behavior Management, 8*, 63−69.

Hum, K. M., Manassis, K., & Lewis, M. D. (2013). Neurophysiological markers that predict and track treatment outcomes in childhood anxiety. *Journal of Abnormal Child Psychology, 41*(8), 1243−1255.

Kaczkurkin, A. N., & Foa, E. B. (2015). Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: An update on the empirical evidence. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 17*(3), 337−346.

Kéri, S., Szabó, C., & Kelemen, O. (2014). Expression of toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain Behavior and Immunity, 40*, 235−243.

Kircher, T., Arolt, V., Jansen, A., Pyka, M., Reinhardt, I., Kellermann, T., ... Straube, B. (2013). Effect of cognitive-behavioral therapy on neural correlates of fear conditioning in panic disorder. *Biological Psychiatry, 73*(1), 93−101.

Klumpp, H., Keutmann, M. K., Fitzgerald, D. A., Shankman, S. A., & Phan, K. L. (2014). Resting state amygdala-prefrontal connectivity predicts symptom change after cognitive behavioral therapy in generalized social anxiety disorder. *Biology of Mood & Anxiety Disorders, 4*(1), 14.

Landecker, H., & Panofsky, A. (2013). From social structure to gene regulation, and back: A critical introduction to environmental epigenetics for sociology. *Annual Review of Sociology, 39*(39), 333−357.

Lasselin, J., Kemani, M. K., Kanstrup, M., Olsson, G. L., Axelsson, J., Andreasson, A., ... Wicksell, R. K. (2016). Low-grade inflammation may moderate the effect of behavioral treatment for chronic pain in adults. *Journal of Behavioral Medicine, 39*(5), 916−924.

Levy-Gigi, E., Szabó, C., Kelemen, O., & Kéri, S. (2013). Association among clinical response, hippocampal volume, and FKBP5 gene expression in individuals with posttraumatic stress disorder receiving cognitive behavioral therapy. *Biological Psychiatry, 74*(11), 793−800.

Linden, D. E. (2006). How psychotherapy changes the brain--The contribution of functional neuroimaging. *Molecular Psychiatry, 11*(6), 528−538.

Lissek, S., & Rabin, S. R. (2010). Overgeneralization of conditioned fear as a pathogenic marker of panic disorder. *American Journal of Psychiatry, 167*(1), 47−55.

Li, P., Yang, X., Greenshaw, A. J., Li, S., Luo, J., Han, H., ... Li, Z. (2018). The effects of cognitive behavioral therapy on resting-state functional brain network in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain & Behavior, 8*(5), e00963.

Liu, Y., Ho, R. C., & Mak, A. (2012). Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders, 139*(3), 230−239.

Lueken, U., Straube, B., Konrad, C., Wittchen, H. U., Ströhle, A., Wittmann, A., ... Kircher, T. (2013). Neural substrates of treatment response to cognitive-behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia. *American Journal of Psychiatry, 170*(11), 1345−1355.

Maslowsky, J., Mogg, K., Bradley, B. P., McClure-Tone, E., Ernst, M., Pine, D. S., & Monk, C. S. (2010). A preliminary investigation of neural correlates of treatment in adolescents with generalized anxiety disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 20*(2), 105−111.

Månsson, K. N. T., Carlbring, P., Frick, A., Engman, J., Olsson, C-J., Bodlund, O., ... Andersson, G. (2013). Altered neural correlates of affective processing after internet-delivered cognitive behavior therapy for social anxiety disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 214*(3), 229−237.

Meloni, M. (2014). The social brain meets the reactive genome: Neuroscience, epigenetics and the new social biology. *Frontiers in Human Neuroscience, 8*, 309.

Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: Ten years of progress. *Annual Review of Psychology, 63*, 129−151.

Milad, M. R., Quirk, G. J., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B., & Rauch, S. L. (2007). A role for the human dorsal anterior cingulate cortex in fear expression. *Biological*

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202303.09295v1

Psychiatry, 62(10), 1191−1194.

Moody, T. D., Morfini, F., Cheng, G., Sheen, C., Tadayonnejad, R., Reggente, N., ... Feusner, J. D. (2017). Mechanisms of cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder involve robust and extensive increases in brain network connectivity. *Translational Psychiatry, 7*(9), e1230.

Morgieve, M., N'Diaye, K., Haynes, W. I., Granger, B., Clair, A. H., Pelissolo, A., & Mallet, L. (2014). Dynamics of psychotherapy-related cerebral haemodynamic changes in obsessive compulsive disorder using a personalized exposure task in functional magnetic resonance imaging. *Psychological Medicine, 44*(7), 1461−1473.

Moreira, F. P., Cardoso Tde, A., Mondin, T. C., Souza, L. D. M., Silva, R., Jansen, K., ... Wiener, C. D. (2015). The effect of proinflammatory cytokines in cognitive behavioral therapy. *Journal of Neuroimmunology, 285*, 143−146.

Nolen-hoeksema, S., Wisco, B. E., & Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking rumination. *Perspectives on Psychological Science, 3*(5), 400−424.

O'Neill, J., Gorbis, E., Feusner, J. D., Yip, J. C., Chang, S., Maidment, K. M., ... Saxena, S. (2013). Effects of intensive cognitive-behavioral therapy on cingulate neurochemistry in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research, 47*(4), 494−504.

O'Neill, J., Piacentini, J., Chang, S., Ly, R., Lai, T. M., Armstrong, C. C., ... Nurmi, E. L. (2017). Glutamate in pediatric obsessive-compulsive disorder and response to cognitive behavioral therapy: Randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology, 42*(12), 2414−2422.

O'Neill, J., Piacentini, J. C., Chang, S., Levitt, J. G., Rozenman, M., Bergman, L., ... McCracken, J. T. (2012). MRSI correlates of cognitive-behavioral therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 36*(1), 161−168.

Prazeres, A. M., Souza, W. F., & Fontenelle, L. F. (2007). Cognitive-behavior therapy for obsessive-compulsive disorder: A systematic review of the last decade. *RevistaBrasileira de Psiquiatria, 29*(3), 262−270.

Proudfit, G. H. (2015). The reward positivity: From basic research on reward to a biomarker for depression. *Psychophysiology, 52*(4), 449−459.

Proudfit, G. H., Bress, J. N., Foti, D., Kujawa, A., & Klein, D. N. (2015). Depression and event-related potentials: Emotional disengagement and reward insensitivity. *Current Opinion in Psychology, 4*, 110−113.

Ritchey, M., Dolcos, F., Eddington, K. M., Strauman, T. J., & Cabeza, R. (2011). Neural correlates of emotional processing in depression: Changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *Journal of Psychiatric Research, 45*(5), 577−587.

Roberts, S., Lester, K. J., Hudson, J. L., Rapee, R. M., Creswell, C., Cooper, P. J., ... Eley, T. C. (2014). Serotonin transporter methylation and response to cognitive behaviour therapy in children with anxiety disorders. *Translational Psychiatry, 4*(9), e444.

Rosner, R., Bartl, H., Pfoh, G., Kotoucova, M., & Hagl, M. (2015). Efficacy of an integrative CBT for prolonged grief disorder: A long-term follow-up. *Journal of Affective Disorders, 183*, 106−112.

Sehlmeyer, C., Schöning, S., Zwitserlood, P., Pfleiderer, B., Kircher, T., Arolt, V., & Konrad, C. (2009). Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: A systematic review. *Plos One, 4*(6), e5865.

Seidel, E-M., Satterthwaite, T. D., Eickhoff, S. B., Schneider, F., Gur, R. C., Wolf, D. H., ... Derntl, B. (2012). Neural correlates of depressive realism — An fMRI study on causal attribution in depression. *Journal of Affective Disorders, 138*(3), 268−276.

Shin, L. M., & Liberzon, I. (2010). The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology, 35*(1), 169−191.

Simons, R. L., Man, K. L., Beach, S. R. H., Cutrona, C. E., & Philibert, R. A. (2017). Methylation of the oxytocin receptor gene mediates the effect of adversity on negative schemas and depression. *Development and Psychopathology, 29*(3), 725−736.

Stange, J. P., MacNamara, A., Barnas, O., Kennedy, A. E., Hajcak, G., Phan, K. L., & Klumpp, H. (2017). Neural markers of attention to aversive pictures predict response to cognitive behavioral therapy in anxiety and depression. *Biological Psychology, 123*, 269−277.

Szabó, C., Kelemen, O., & Kéri, S. (2014). Changes in FKBP5 expression and memory functions during cognitive-behavioral therapy in posttraumatic stress disorder: A preliminary study. *Neuroscience Letters, 569*, 116−120.

Thase, M. E., Dube, S., Bowler, K., Howland, R. H., Myers, J. E., Friedman, E., & Jarrett, D. B. (1996). Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients. *American Journal of Psychiatry, 153*(7), 886−891.

Touma, C., Gassen, N. C., Herrmann, L., Cheung-Flynn, J., Büll, D. R., Ionescu, I. A., ... Rein, T. (2011). FK506 binding protein 5 shapes stress responsiveness: Modulation of neuroendocrine reactivity and coping behavior. *Biological Psychiatry, 70*(10), 928−936.

van IJzendoorn. M. H., Caspers, K., Bakermans-Kranenburg, M. J., Beach, S. R. H., & Philibert, R. (2010). Methylation

ChinaXiv合作期刊

matters: interaction between methylation density and serotonin transporter genotype predicts unresolved loss or trauma. *Biological Psychiatry, 68*(5), 405−407.

Walters, J. T., Rujescu, D., Franke, B., Giegling, I., Vasquez, A. A., Hargreaves, A., ... Owen, M. J. (2013). The role of the major histocompatibility complex region in cognition and brain structure: A schizophrenia GWAS follow-up. *American Journal of Psychiatry, 170*(8), 877−885.

Xu, J., Qin, W., Liu, B., Jiang, T., & Yu, C. (2016). Interactions of genetic variants reveal inverse modulation patterns of dopamine system on brain gray matter volume and resting-state functional connectivity in healthy young adults. *Brain Structure and Function, 221*(8), 3891−3901.

Yoshimura, S., Okamoto, Y., Onoda, K., Matsunaga, M., Okada, G., Kunisato, Y., ... Yamawaki, S. (2014). Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 9*(4), 487−493.

Yuan, M., Zhu, H., Qiu, C., Meng, Y., Yan, Z., Jing, S., ... Liu, S. (2016). Group cognitive behavioral therapy modulates the resting-state functional connectivity of amygdala-related network in patients with generalized social anxiety disorder. *BMC Psychiatry, 16*(1), 198.

Zhao, W., Luo, L., Li, Q., & Kendrick, K. M. (2013). What can psychiatric disorders tell us about neural processing of the self? *Frontiers in Human Neuroscience, 7*(7), 485.

Zhou, M., & Hu, Z-G. (2014). Status of fMRI studies on abnormalities of self-related processing in depression. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 30*(1), 149−152.

Ziegler, C., Richter, J., Mahr, M., Gajewska, A., Schiele, M. A., Gehrmann, A., ... Domschke, K. (2016). MAOA gene hypomethylation in panic disorder-reversibility of an epigenetic risk pattern by psychotherapy. *Translational Psychiatry, 6*(4), e773.

The biological mechanism of cognitive behavioral therapy

GAO Jian; WANG Pengchong; LI Zhanjiang

(*The China Clinical Research Center for Mental Disorder & Beijing Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100088, *China*)

Abstract: At present the biological mechanisms of cognitive behavioral therapy are not clear and need to explore. This paper will discuss the biological mechanisms of cognitive behavioral therapy from four aspects of brain function, neuroelectrophysiology, neuroendocrine system and immunity, heredity and epigenetics, involving multiple mechanisms. Combining the results of psychology, physiology and heredity, this paper proposes that the biological integration mechanism of cognitive behavioral therapy is a multi-disciplinary integration model which develops from micro, middle and macro levels. Moreover, the limitations of the present results of previous studies are also discussed and a new direction for exploring the biological mechanism of cognitive behavioral therapy are provided. We intend to establish a foundation for promoting the development of cognitive behavioral therapy.

Key words: CBT; event-related potentials; neuroendocrine system; pro-inflammatory cytokines; epigenetics

chinaXiv:202303.09295v1